
Antibiotikaresistens i blodkulturisolater i Buskerud i 1994 og 1998

KLINIKK OG FORSKNING

ANDREAS CHRISTENSEN

OLAF SCHEEL

Mikrobiologisk avdeling

VICKY ALME

Sykehusapoteket

Buskerud sentralsykehus

3004 Drammen

Det har de siste årene vakt allmenn bekymring at problemet med antibiotikaresistente bakterier øker i verden. Faren for at en liknende utvikling skal skje i Norge er stor. Flere tiltak er igangsatt, og for første gang er midler til bekjempelse av antibiotikaresistens egen post på statsbudsjettet. Lokal overvåking av antibiotikaresistens er et av de viktigste tiltakene.

Vi har derfor foretatt en kartlegging av resistensforholdene i alle blodkulturisolater fra 1994 og 1998 ved Mikrobiologisk avdeling, Buskerud sentralsykehus. Bakterieisolatenes resistensprofil er undersøkt med agardiffusjonsmetoden (Rosco, Taastrup, Danmark). I tillegg så vi på salgstallene for antibiotika ved Buskerud sentralsykehus i 1998.

I alt 628 bakterieisolater fra 572 pasienter ble inkludert i studien, 279 fra 1994 og 349 fra 1998.

I 1998 var 79 % av gule stafylokokker og 79 % av koagulasenegative stafylokokker resistente mot penicillin. 38 % av Enterobacteriaceae var resistente mot ampicillin. Mot andre antibiotika var resistensfrekvensen 0 – 17 %. Det var ikke signifikant økning i forekomsten av resistens i perioden 1994 – 98. Penicillin utgjorde 30 % og penicillinderivater 60 % av sykehusets totalforbruk av antibiotika.

Situasjonen ser altså ennå ut til å være stabil. På landsbasis ser vi likevel en økning av enkelte multiresistente bakterier, som for eksempel methicillinresistente gule stafylokokker. Dette illustrerer at det er et stort behov for overvåking.

Forekomsten av antibiotikaresistente bakterier på verdensbasis øker for tiden betydelig (1). Det er ikke lenger tvil om at årsaken til denne utviklingen er utbredt og liberal bruk av antibiotika (2). I Norge har vi tradisjon for å være restriktive med antibiotika, og vi er også et av de landene i verden som har lavest forekomst av resistente bakterier (3). De siste årene har vi likevel sett begynnelsen på en økning i forekomsten av enkelte resistente mikrober. Dette gjelder methicillinresistente gule stafylokokker (MRSA) og enkelte multiresistente gramnegative staver (4 – 6). Denne truende resistensøkningen har fått norske myndigheter til å reagere. Smittevernloven, som kom i 1995, og tilhørende forskrift fra 1996 påbyr sykehus å overvåke resistensutviklingen overfor antibiotika (7). Midler til arbeidet mot antibiotikaresistens er nå for første gang egen post på statsbudsjettet (8).

Antibiotikabruken, og dermed også resistensmønsteret, er forskjellig fra allmennpraksis til sykehus og fra lokalsykehus til sentralsykehus og regionsykehus, der bruken igjen er forskjellig fra bruken i spesialsykehus. Det er derfor viktig at man overvåker resistensutviklingen ved eget sykehus, da man ikke umiddelbart kan overføre data fra ett sykehus til et annet (9 – 12).

For å se om det har skjedd endringer i resistensmønsteret ved sykehusene i Buskerud, og for å ha et sammenlikningsgrunnlag for årene som kommer, har vi gjennomgått alle blodkulturisolater ved Mikrobiologisk avdeling, Buskerud sentralsykehus, fra årene 1994 og 1998. Vi har valgt å sette søkelyset på blodkulturisolater, ettersom bakteriemi er en lett definerbar tilstand. Det er her man finner den største andelen klinisk relevante isolater (13). Vi ønsket også å se på antibiotikabruken ved sentralsykehuset.

Materiale og metode

Vi har gjennomgått alle blodkulturer gjort ved Mikrobiologisk avdeling, Buskerud sentralsykehus, i hele 1994 og i 1998. Dyrkingene ble utført på Bactec-Plus-medium med Bactec 9240 inkubasjonssystem (Becton Dickinson, Sparks, Md, USA). Totalt er 628 bakterieisolater fra 572 pasienter undersøkt. 279 isolater er fra 1994 og 349 isolater fra 1998. I 1994 ble det anlagt 12 772 blodkulturer, med vekst i 906 (7,1 %). I 1998 ble 16 866 blodkulturer anlagt, og det var vekst i 1 157 (6,7 %).

Vi har basert oss på de fortløpende vurderinger den ansvarlige lege har gjort angående funnenes kliniske relevans. Problemer med denne vurderingen oppstår i hovedsak ved vekst av koagulasenegative stafylokokker samt ved vekst av enkelte andre lavvirulente bakterier som kan være normalflora hos mennesker. Pasientens kliniske tilstand er avgjørende. Kroppstemperatur over 38,5 °C, svingende kroppstemperatur, nedsatt allmenntilstand, hypotensjon eller endokarditt er tegn på aktuell infeksjon ved slike funn i blodkultur.

Forurensning defineres ved vår avdeling som vekst av lavpatogen mikrobe i kun én av to eller flere blodkulturflasker, med mindre kliniske opplysninger sannsynliggjør at bakterien er årsak til bakteriemiepisoden.

Fire bakteriegrupper var store nok til at statistisk analyse kunne utføres på dem: Enterobacteriaceae, gule stafylokokker, koagulasenegative stafylokokker og pneumokokker. I tillegg ble antall multiresistente bakterier registrert etter følgende definisjon: Enterobacteriaceae resistente mot 3² av de undersøkte midlene, gule stafylokokker resistente mot 3² midler og koagulasenegative stafylokokker resistente mot 3⁴ midler.

Resistensmålingene er gjort med Roscos Neo-sensitabs (Rosco Diagnostica, Taastrup, Danmark) på Iso-sensitest-agar (Oxoid Ltd, Basingstoke, Hampshire, England). På bakgrunn av hemningssonens størrelse og ved hjelp av regresjonslinjer er bakterieisolatene inndelt i fire følsomhetsgrupper, der gruppe 1 er mest sensitiv. I denne studien har vi kalt gruppe 1 og gruppe 2 for følsomme og gruppe 3 og gruppe 4 for resistente. Ett mikrograms oxacillintabletter er brukt for å avsløre penicillinresistens hos pneumokokker og methicillinresistens hos gule stafylokokker. Vi har benyttet brytningspunktene som er anbefalt av arbeidsgruppen for antibiotikaspørsmål, 1994. Målingene er utført fortløpende i avdelingens daglige rutine, og resistensvurderingene er hentet ut fra vår database. Avdelingen bruker følgende kontrollstammer til ukentlig kvalitetskontroll av vårt resistensmålingssystem: ATCC 25923, 25922, 27853 og 29212.

Enterobacteriaceae ble undersøkt mot en rekke forskjellige antibiotika. Valg av middel var avhengig av bakteriefunn. Følgende antibiotika var undersøkt i så stort omfang at vi kunne utføre statistisk analyse på dem: ampicillin, cefuroksim, cefalotin, ciprofloksacin og tobramycin. Samme vurdering ligger bak valg av antibiotika i de øvrige bakteriegruppene. De gule stafylokokkene og de koagulasenegative stafylokokkene ble undersøkt overfor penicillin, oxacillin (tilsvarer methicillin), cefalotin, kloramfenikol, klindamycin og tobramycin. Pneumokokkene ble undersøkt overfor penicillin, ampicillin, cefalotin og klindamycin.

Vi foretok også en gjennomgang av databasen ved Buskerud sentralsykehus' apotek for å få en oversikt over dette sykehusets antibiotikaforbruk. Databasen er nyetablert og kunne ikke gi tall eldre enn fra 1998. Vi så på antall definerte døgndoser i 1998 for følgende antibiotikagrupper: penicillin, penicillinasestabil penicillin, ampicillin, kefalosporiner, karbapenemer, aztreonam, aminoglykosider, kinoloner og glykopeptider.

Mikrobiologisk avdeling ved Buskerud sentralsykehus dekker tre sykehus: Buskerud sentralsykehus (396 senger), Kongsberg sykehus (110 senger) og Ringerike sykehus (130 senger).

Statistisk analyse er utført med khikvadrattest, med signifikansnivå på 5 %.

Resultater

Gramnegative bakterier

Det var små epidemiologiske endringer i fireårs-perioden. Vi så en økning i antall bacteroidesisolater, men økningen var ikke signifikant. Blant de øvrige bakteriene fant vi heller ingen signifikante endringer. Forekomsten av *Escherichia coli*-bakteriemi ser ut til å være stabil (tab 1). Det er også verdt å merke seg at forekomsten av pseudomonasbakteriemi er svært liten og uten signifikante endringer (ett tilfelle i 1994, tre i 1998).

Tabell

	1994		1998	
	Antall	(%)	Antall	(%)
E coli	84	(59)	84	(49)
Klebsiella	23	(16)	30	(18)
Proteus	8	(6)	14	(8)
Enterobacter	8	(6)	6	(4)
Salmonella	4	(3)	(0)	(0)
Bacteroides	9	(6)	19	(11)
Andre (ikke Enterobacteriaceae)	7	(5)	17	(10)

Blant Enterobacteriaceae fant vi små endringer, ingen var statistisk signifikante. Vi kan likevel merke oss at ca. 35 % er resistente mot ampicillin, mens resistensgraden ellers er lav (tab 2).

Tabell

Antibiotikum	1994			1998		
	N	Resistente Antall	(%)	N	Resistente Antall	(%)
Ampicillin	127	41	(32)	133	50	(38)
Cefuroksim	127	5	(4)	134	5	(4)
Cefalotin	126	9	(7)	134	15	(11)
Ciprofloksacin	4	0	(0)	134	0	(0)

Tabell 2 Antibiotikaresistens blant Enterobacteriaceae i blodkulturer fra Buskerud i 1994 og 1998						
Antibiotikum	1994			1998		
	Resistente			Resistente		
	N	Antall	(%)	N	Antall	(%)
Tobramycin	127	0	(0)	134	0	(0)

Antallet multiresistente bakterieisolater var svært lavt i begge periodene: 18 i 1994 og 22 i 1998. Forskjellen var ikke statistisk signifikant. Blant disse var det *Proteus vulgaris*, enterobacter- og klebsiellaarter som dominerte.

Grampositive bakterier

I denne gruppen fant vi en økning i forekomsten av bakteriemi med pneumokokker og gule stafylokokker, men økningene var ikke signifikante (tab 3).

Tabell

Tabell 3 Fordeling av grampositive bakterier i blodkulturer fra Buskerud i 1994 og 1998				
	1994		1998	
	Antall	(%)	Antall	(%)
Enterokokker	9	(7)	6	(3)
Koagulasenegative stafylokokker	26	(19)	29	(16)
Gule stafylokokker	35	(26)	48	(27)
Streptokokker gruppe A	10	(7)	11	(6)
Streptokokker gruppe B	5	(4)	9	(5)
Pneumokokker	28	(21)	49	(27)
Andre	5	(4)	13	(7)

Når det gjelder forekomsten av antibiotikaresistens, fant vi heller ingen signifikante endringer. Pneumokokkene var gjennomgående svært følsomme. Ingen pneumokokker med nedsatt følsomhet for penicillin ble funnet. De gule stafylokokkene var i nær 80 % av tilfellene resistente mot penicillin (tab 4), mens de koagulasenegative stafylokokkene oftere var resistente mot flere midler enn de to førstnevnte bakteriene (tab 5). Methicillinresistente koagulasenegative stafylokokker ble undersøkt overfor vankomycin, og vi fant ingen resistens mot dette midlet. Ingen methicillinresistente gule stafylokokker ble heller registrert.

Tabell

Tabell 4 Antibiotikaresistens blant gule stafylokokker i blodkulturer fra Buskerud i 1994 og 1998						
Antibiotikum	1994			1998		
	Resistente			Resistente		
	N	Antall	(%)	N	Antall	(%)
Penicillin	35	27	(77)	48	38	(79)
Oxacillin	27	0	(0)	38	0	(0)
Cefalotin	35	0	(0)	48	0	(0)
Kloramfenikol	35	0	(0)	47	3	(6)
Klindamycin	35	1	(3)	48	0	(0)
Tobramycin	35	1	(3)	48	1	(2)

Tabell

Tabell 5 Antibiotikaresistens blant koagulasenegative stafylokokker i blodkulturer fra Buskerud i 1994 og 1998						
Antibiotikum	1994			1998		
	Resistente			Resistente		
	N	Antall	(%)	N	Antall	(%)
Penicillin	25	18	(72)	29	23	(79)
Oxacillin	18	3	(17)	24	4	(17)
Cefalotin	25	3	(8)	29	4	(14)
Kloramfenikol	25	4	(16)	29	2	(7)
Klindamycin	25	4	(16)	29	4	(14)
Tobramycin	25	6	(24)	29	2	(7)

Andelen multiresistente bakterier var meget liten. I 1994 og 1998 var det henholdsvis to og tre isolater av gule stafylokokker og henholdsvis tre og to isolater av koagulasenegative stafylokokker.

Antibiotikaforbruk

Penicillin alene utgjør 30 % og penicillinderivater ca. 60 % av totalforbruket. Forbruket av meget bredspektrede midler som tredjegerasjons kefalosporiner og karbapenemer er lavt. Kinoloner og aminoglykosider, som også er bredspektrede midler, brukes i større grad (tab 6).

Tabell

Tabell 6 Antibiotikaforbruk ved Buskerud sentralsykehus i 1998. Målt i antall definerte døgndoser (DDD)			
	Antall DDD1998		DDD/antall behandlede pasienter i 1998
Antibiotika	Antall	(%)	
Penicillin	15 901	(29,0)	0,715
Penicillinasestabil penicillin	5 987	(10,9)	0,269
Ampicillin	9 458	(17,2)	0,425
1. generasjons kefalosporiner	4 673	(8,5)	0,210
2. generasjons kefalosporiner	1 292	(2,4)	0,058
3. generasjons kefalosporiner	934	(1,7)	0,042
Aztreonam	7	(0,0)	0,000
Karbapenemer	149	(0,3)	0,007
Aminoglykosider	2 086	(3,8)	0,094
Kinoloner	3 143	(5,7)	0,141
Glykopeptider	231	(0,4)	0,010
Andre	10 994	(20,0)	0,494

Diskusjon

De siste årene har vi i Norge sett en betydelig økning i forekomsten av systemiske pneumokokksykdommer (14). Det er derfor grunn til å anta at økningen vi fant i vårt materiale er reell, selv om den ikke var signifikant.

Forekomsten av resistente bakterier i blodkulturisolater i Buskerud er på linje med forekomsten i Norge for øvrig (15, 16). Problemet med resistente mikrober er fortsatt svært lite. Gjennom fireårsperioden vi har undersøkt, ser også situasjonen ut til å være stabil. Ingen signifikante endringer ble funnet. Som for landet for øvrig kan man anta at dette skyldes en restriktiv bruk av antibiotika. Det er imidlertid blitt introdusert flere bredspektrede antibiotika på det norske markedet de siste ti årene, og bruken av disse midlene har økt betydelig (17). Spesielt bekymringsfull er introduksjonen av nye bredspektrede perorale midler som kinoloner og fjerdegenerasjons kefalosporiner. Sistnevnte er ennå ikke registrert i Norge, men i våre naboland. Til tross for dette ser vi ennå ingen økning i resistensforekomsten hos oss. Tall fra to norske studier utført i 1980-årene antyder at situasjonen har vært stabil også de siste ti årene (18, 19). En dansk studie publisert i 1999 bekrefter dette. I Danmark er det tilsvarende resistensforhold og antibiotikapolitikk som hos oss, og det har ikke vært betydelige endringer i resistensforekomst i perioden 1981 – 95 (20).

Det varierer fra studie til studie hvordan antibiotikaresistens er målt. Agardiffusjonsmetoden, som vi har brukt, har sine åpenbare svakheter. Vurderingen av sonediameter må for eksempel sammenholdes med grad av vekst. Det er med andre ord et element av skjønn i vurderingen. Dette kan vanskeliggjøre sammenlikning mellom ulike studier, men vi mener at for de bakteriegruppene vi har undersøkt, vil dette problemet være lite. Dette er alle vanlige bakterier som mikrobiologer har stor erfaring med, og som alle har relativt uniform veksthastighet. Et av formålene med denne studien har dessuten vært å sette søkelyset på hva et fylkeslaboratorium kan gjøre for å overvåke den lokale forekomsten av antibiotikaresistens. Det har derfor vært sentralt for oss å benytte de metoder som brukes i et fylkeslaboratoriums rutine. Agardiffusjonsmetoden er i en slik sammenheng den mest kostnadseffektive og er derfor den mest brukte. Andre, nøyaktigere metoder blir enten for dyre eller for arbeidskrevende.

Resistensmønsteret vi fant i vårt materiale, passer godt med forholdene man kjenner fra Norge for øvrig. At snaut 80 % av de gule stafylokokkene er penicillinresistente, er som forventet (15, 21). De koagulasenegative stafylokokkene var i kun 75 % av tilfellene penicillinresistente – dette er lavere enn forventet. Andre studier fra Norge og Danmark antyder et nivå på 90 % (15, 22). De koagulasenegative stafylokokkene var ellers i ca. 17 % av tilfellene methicillinresistente. Dette er noe lavere enn øvrige tall fra Norge (10, 15). Enterobacteriaceaisolatene var gjennomgående svært følsomme, og var resistente mot ampicillin i ca. 35 % av tilfellene. Dette er som forventet (16). Lav forekomst av pseudomonasbakteriemi er et godt tegn. Dette er en naturlig resistent bakterie som lett kan etablere seg i sykehusavdelinger med et høyt antibiotikaforbruk.

Antibiotikaforbruket har vi kun tall på fra Buskerud sentralsykehus fra 1998, og kan dermed ikke uttale oss om endringer i perioden 1994 – 98. Slike tall vil det være viktig å følge fremover. Nå kan vi kun vurdere situasjonen ved slutten av undersøkelsesperioden. At penicillin og penicillinastabile penicilliner utgjør en stor andel av antibiotikaforbruket, anser vi som positivt. Positivt er det også at forbruket av tredjegerasjons kefalosporiner og karbapenemer er lavt. Det relativt høye forbruket av kinoloner stiller vi oss derimot kritiske til. Karbapenemer er svært bredspektrede midler, og deres økologiske effekter er foreløpig dårlig kartlagt. Bredspektrede kefalosporiner og kinoloner vet man gir hurtig resistensutvikling hos en rekke mikrober. Det er også vist uttalt grad av kryssresistens mot andre antibiotikatyper hos disse mikrobene (1). Det er i tillegg verdt å merke seg at forbruket av aztreonam er meget lavt. Dette er et økologisk gunstig og meget godt middel ved infeksjoner med gramnegative bakterier (23), og burde brukes oftere ved infeksjoner med slike bakterier i blodbanen.

Vi ser nå en økende import av resistente mikrober fra land med høyere forekomst av antibiotikaresistens (4). På den bakgrunn må vi regne med at resistensproblemet vil øke i årene som kommer, selv om vårt antibiotikaforbruk skulle fortsette å være som i dag. Overvåking er derfor nødvendig, og det er viktig at hvert sykehus overvåker sine lokale resistensforhold. Årlig oppsummering av resistensforekomsten i blodkulturisolater er en enkel måte å gjøre dette på. I tillegg er det viktig at

man samarbeider med sykehusapotekene om å få en oversikt over det lokale forbruk av antibiotika. Slik kan man lettere sette inn mer målrettede tiltak for å endre antibiotikaforbruket. Også i Norge har vi et betydelig forbedringspotensial på dette området.

LITTERATUR

1. Levy SB. Future prospects. The antibiotic paradox. New York: Plenum Publishing Corporation, 1992.
2. Gould IM. A review of the role of antibiotic policies in the control of antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43: 459 – 65.
3. Jensenius M, von der Lippe B, Melby K, Steinbakk M. Antibiotika snart over og ut? *Tidsskr Nor Lægeforen* 1995; 155: 3382 – 6.
4. Hasseltvedt V, Lystad A. Sykdom forårsaket av methicillinresistente gule stafylokokker i Norge, 1.1.95 – 15.10.98. MSIS-rapport 1998; 26: 42.
5. Svarva PL, Aandahl EH, Høiby EA, Scheel O. ESBL (ekstendert spektrum betalaktamase) påvist for første gang i Norge. MSIS-rapport 1997; 25: 50.
6. Onarheim H, Høivik T, Harthug S, Digranes A, Mylvaganam H, Vindenes HA. Utbrudd av infeksjon med multiresistent *Acinetobacter baumannii* *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 1028 – 33.
7. Forskrift om smittevern i helseinstitusjoner – sykehusinfeksjoner. Oslo: Sosial- og helsedepartementet, 1996: § 2-2.
8. Aavitsland P. Statsbudsjettet og resistens. *Resistens* 1999; 3: 11.
9. Perrin M, Donnio PY, Heurtin-Lecorre C, Travert MF, Avril J-L. Comparative antimicrobial resistance and genomic diversity of *Escherichia coli* isolated from urinary tract infections in the community and in hospitals. *J Hosp Infect* 1999; 41: 273 – 9.
10. Leegaard TM, Vik E, Caugant DA, Frøholm LO, Høiby EA. Low occurrence of antibiotic resistance in *Escherichia coli* and staphylococci isolated from blood cultures in two Norwegian hospitals in 1991 – 92 and 1995 – 96. *APMIS* 1999; 1060 – 8.
11. Andrews J, Ashby J, Jevons G, Lines N, Wise R. Antimicrobial resistance in Gram-positive pathogens isolated in the UK between October 1996 and January 1997. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43: 689 – 98.
12. Gottlieb T, Mitchell D. The independent evolution of resistance to ciprofloxacin and fusidic acid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Australian teaching hospitals (1990 – 1995). *J Antimicrob Chemother* 1998; 42: 67 – 73.
13. Pieroni P, Goodfellow J, Reesor L, Louie M, Simor AE. Antimicrobial susceptibilities of blood culture isolates obtained before and after the

- introduction of ciprofloxacin. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39: 419 – 22.
14. Hasseltvedt V, Høiby EA. Systemisk pneumokokksykdom 1997. MSIS-rapport 1998; 26: 35.
 15. Kristiansen BE, Tveten Y. Resistensutvikling hos viktige sykdomsfremkallende bakterier. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1995; 115: 2663 – 8.
 16. Digranes A, Solberg CO, Sjursen H, Skovlund E, Sander J. Antibiotic susceptibility of blood culture isolates of Enterobacteriaceae from six Norwegian hospitals 1991 – 1992. *APMIS* 1997; 105: 854 – 60.
 17. Øydvin K, red. Legemiddelforbruket i Norge 1994 – 1998. Oslo: Norsk Medisinaldepot AS, 1999.
 18. Scheel O, Iversen G. Resistant strains isolated from bacteremia patients in Northern Norway. *Scand J Infect Dis* 1991; 23: 599 – 605.
 19. Haug JB, Harthug S, Kalager T, Digranes A, Solberg CO. Bloodstream infections at a Norwegian university hospital, 1974 – 1979 and 1988 – 1989: changing etiology, clinical features and outcome. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 246 – 56.
 20. Kristensen B, Smedegaard HH, Pedersen HM, Andersen MF, Dahlerup JF, Sørensen HT et al. Antibiotic resistance patterns among blood culture isolates in a Danish county 1981 – 1995. *J Med Microbiol* 1999; 48: 67 – 71.
 21. Andersen BM, Lossius HA. Stafylokokkisolater i Nord-Norge. Identifikasjon og følsomhet for antibakterielle midler. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1989; 109: 49 – 52.
 22. Jarløv JO, Høiby N. Coagulase-negative staphylococci in a major Danish university hospital: diversity in antibiotic susceptibility between wards. *APMIS* 1998; 106: 411 – 6.
 23. Sander J. Aztreonam. Et smalspektret antibiotikum ved gramnegative infeksjoner. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1991; 111: 2277 – 8.
-

Publisert: 10. juni 2000. *Tidsskr Nor Legeforen*.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 24. juni 2026.